

10 Rec'd PCT/JP 16 JUL 2004

PCT Application  
PCT/JP2003/000339

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



Translation

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ASAHI-33	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/00339	International filing date (day/month/year) 17 January 2003 (17.01.03)	Priority date (day/month/year) 18 January 2002 (18.01.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/36, 9/08, 47/10, 47/18, 47/26, A61P 1/16, 3/10, 7/00, 7/02, 9/00, 9/08, 9/10, 15/00		
Applicant ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 January 2003 (17.01.03)	Date of completion of this report 02 October 2003 (02.10.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP03/00339

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

- These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

The invention of claim 1 of the present application relates to a method for inhibiting foaming of a soluble thrombomodulin comprising compounds (a)-(c). On the other hand, the inventions described in claims 35-37 relate to a method for stabilizing soluble thrombomodulin, comprising the steps of adding (1)-(4). A common feature of the two groups of inventions is in "a preparation containing soluble thrombomodulin". However, as described in the documents listed below, this preparation is well known. Therefore, this feature cannot be considered as the essential part of the invention. Furthermore, the two do not share a common issue that had not been resolved prior to the application filing date.

Therefore, the inventions of claims 35-37 of the present application and the invention of claim 1 of the present application do not constitute a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00339

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-37	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-37	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-37	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: JP, 10-72364, A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 March, 1998.  
 Document 2: JP, 6-321805, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 22 November, 1994.  
 Document 3: JP, 62-289529, A (Hoechst AG.), 16 December, 1987.  
 Document 4: JP, 9-124481, A (Takeda Chemical Industries Co., Ltd.), 13 May, 1997.  
 Document 5: GB, 2015340, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 September, 1979.

#### Inventive step

Claims 1-4, 7-34, 36, 37

Document 1 describes a freeze-dried injection preparation containing soluble thrombomodulin and Pluronic F68 (preparations Nos. 5, 6).

Comparison of the inventions of claims 1-4, 7-34 of the present application and the invention described in document 1 demonstrates that the only difference therebetween is in that the former requires that the concentration of thrombomodulin after dissolution be 10mg/ml, whereas the latter does not specify the concentration. Other features of the two groups of inventions are identical.

Since it can be recognized that in the field of pharmaceuticals, the concentration of ingredients is appropriately determined by a person skilled in the art, changing the concentration of the preparation described in claim 1 after dissolution requires no exceptional ingenuity.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

**Continuation of Box V:****Claims 1-9, 13-22, 27-43**

Document 2 describes an injection preparation containing soluble thrombomodulin (claims 1-11). It is also described that in this preparation, thrombomodulin is contained at a ratio of 0.05-15mg per 1ml of distilled water for injection or buffer liquid (Par. No. [0015]).

Document 3 describes that a polyoxyethylene - polyoxypropylene copolymer suppresses foaming of the liquid preparation (claims 1-7). Furthermore, it is also described that this copolymer can be blended together with an active compound or can be added to a solvent (page 2, lower left column, lines 11-15).

Document 4 describes that the time required to inhibit foaming during re-dissolving or the time required for the solution thus obtained to clear can be shortened by providing a silicone coating on the inner portions of the preparation container (Par. Nos. [0003], [0004]).

Document 5 describes that the formation of bubbles during dissolution in protein preparations can be reduced by evacuating the inside of the dissolution container (claims 1-14, page 1, lines 72-77).

Preventing foaming during dissolution with the object of improving stability of active components and maintaining safety for a patient is a problem well known to those skilled in the art in the field of liquid preparations, in particular, injection preparations. Therefore, employing such means as adding the nonionic surfactant described in claims 3-5, forming a silicone coating on the inside of the container, or reducing the pressure inside the container with the object of preventing foaming during dissolution conducted to increase the concentration of thrombomodulin preparation described in document 2 could have been easily conceived by a person skilled in the art.

Further, the effect of the inventions described in claims 1-9, 13-22, 27-34 of the present application also could have been easily predicted by a person skilled in the art based on documents 2-5.

**Claims 10-12, 23-26**

Document 2 describes that if at least one compound selected from amino acids such as glutamic acid and a sugar such as mannitol is compounded with thrombomodulin, then modification of thrombomodulin can be inhibited (claims 1-11, par. No. [0001]).

Here, preventing the modification of effective components in the field of preparations appears to be an obvious task to a person skilled in the art. Furthermore, adding an amino acid or sugar described in document 2 does not require any special ingenuity.

The specification attached to the present application also does not show that combining the methods (a)-(c) described in claim 1 of the present application with the addition of amino acid or sugar produces a special effect that could not have been predicted by a person skilled in the art based on documents 2-5 in terms of foaming inhibition.

**Claims 35-37**

In the field of pharmaceuticals, it is found that those skilled in the art usually blend a combination of components demonstrating identical functions with the object of enhancing the effect. Therefore, blending a plurality of amino acids or sugars demonstrating the effect preventing the modification of thrombomodulin, as described in document 2, with the object of improving the stability of thrombomodulin could have been easily made by a person skilled in the art.

Further, the specification attached to the present application also did not show that using them in combination produces a special effect that could not have been predicted by a person skilled in the art based on document 1.

Moreover, adding a nonionic surfactant described in document 3 to prevent the formation of gas bubbles also requires no special ingenuity.

The specification attached to the present application does not show that adding a nonionic surfactant produces an especially good effect in terms of stability.

10 Rec'd PCT/JP

16 JUL 2004

特 許 協 力 条 約

REC'D 17 OCT 2003

WIPO

PCT

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 ASAHI-33	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/00339	国際出願日 (日.月.年) 17.01.03	優先日 (日.月.年) 18.01.02
国際特許分類(IPC) Int.Cl <sup>1</sup> A61K38/36, 9/08, 47/10, 47/18, 47/26, A61P1/16, 3/10, 7/00, 7/02, 9/00, 9/08, 9/10, 15/00		
出願人(氏名又は名称) 旭化成株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - II ☐ 優先権
  - III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - IV ☒ 発明の単一性の欠如
  - V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - VI ☐ ある種の引用文献
  - VII ☐ 国際出願の不備
  - VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 17.01.03	国際予備審査報告を作成した日 02.10.03	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  浜田 麻子	4C 2938
電話番号 03-3581-1101 内線 3451		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☒ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

本願の請求の範囲1に係る発明は、(a)～(c)のいずれかの化合物を配合する可溶性トロンボモジュリンの起泡抑制方法であり、一方、請求の範囲35-37に係る発明は、(1)～(4)のいずれかを添加する可溶性トロンボモジュリンの安定化方法であるところ、両者の共通部は、「可溶性トロンボモジュリンを含む有する製剤」であると認められるが、下記文献に記載のとおり、当該製剤は公知であるため、当該構成は発明の主要部と見ることができない。また、両者が出願時まで未解決であった共通の課題をもつものとも認められない。したがって、本願の請求の範囲35-37に係る発明は、本願の請求の範囲1に係る発明と単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明とは認められない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_

に関する部分



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-37 有  
請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 有  
請求の範囲 1-37 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-37 有  
請求の範囲 無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: JP 10-72364 A(持田製薬株式会社)1998.03.17  
文献2: JP 6-321805 A(旭化成工業株式会社)1994.11.22  
文献3: JP 62-289529 A(ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト)1987.12.16  
文献4: JP 9-124481 A(武田薬品工業株式会社)1997.05.13  
文献5: GB 2015340 A(YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)1979.09.12

進歩性について

請求の範囲1-4, 7-34, 36, 37について

文献1には、可溶性トロンボモジュリンとプルロニックF68を含有した、凍結乾燥注射用製剤が記載されている(製剤例5, 6)。

本願の請求の範囲1-4, 7-34に係る発明と、文献1に記載の発明を対比すると、前者では溶解後のトロンボモジュリンの濃度が10mg/mlであるのに対し、後者では特定がされていない点でのみ相違し、その他の点では一致している。

ここで、医薬品分野においては、配合成分の濃度等は当業者が適宜決定するものであると認められるところ、文献1に記載の製剤の溶解後の濃度を変えてみることに格別の創意は要さない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

請求の範囲1-9, 13-22, 27-34について

文献2には、可溶性トロンボモジュリンを含有する注射用製剤が記載されており(請求項1-11)、当該製剤においては、注射用蒸留水または緩衝液1mlあたり0.05-15mgのトロンボモジュリンが配合される旨が記載されている(段落番号【0015】)。

文献3には、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体が液状製剤の発泡を抑制することが記載され(請求項1-7)、また、当該共重合体は活性化合物と共に配合するかまたは溶媒に添加することができることが記載されている(第2頁左下欄第11-15行)。

文献4には、製剤容器内部をシリコンコーティングすることにより、再溶解時の発泡が抑制され、再溶解液が澄明になる時間を短縮できることが記載されている(段落番号【0003】、【0004】)。

文献5には、蛋白製剤において、溶解容器内を減圧状態にすることによって、溶解時の気泡発生を軽減することが記載されている(請求項1-14, 第1頁第72-77行)。

ここで、液状製剤、特に注射剤においては、活性成分の安定性や患者に対する安全性を担保するために、溶解時の起泡を防止することは当業者に周知の課題であると認められるところ、文献2に記載のトロンボモジュリン製剤の濃度を高める際に、溶解時の起泡の発生を予防するために、文献3-5に記載の非イオン性界面活性剤の添加、容器内部のシリコンコーティング、または容器内の減圧等の手段を採用することは当業者が容易に想到しえたことである。

そして、本願の請求の範囲1-9, 13-22, 27-34に係る発明の効果も、文献2-5から当業者が予測しうる程度にすぎないと認められる。

請求の範囲10-12, 23-26について

文献2には、トロンボモジュリン製剤において、グルタミン酸、リジン等のアミノ酸及びマンニトール等の糖類から選ばれた1種2種以上を配合すると、トロンボモジュリンの変性が抑制されることが記載されている(請求項1-11, 段落番号【0001】)。

ここで、製剤分野においては、有効成分の変性を防止することは当業者に自明の課題であると認められるところ、さらに文献2に記載のアミノ酸や糖類を添加することに格別の創意は要さない。

そして、本願明細書を見ても、本願の請求の範囲1に記載の(a)-(c)の方法とアミノ酸及び糖類の添加を組み合わせることにより、起泡の抑制において文献2-5から当業者が予測し得ない格別の効果が奏されるとも認められない。

請求の範囲35-37について

医薬品の分野においては、効果の増強を期待して、同様の機能を有する成分を組み合わせることは当業者が通常行うことであると認められるところ、トロンボモジュリンの安定性を向上させるために、文献2に記載のとおりトロンボモジュリンの変性防止効果を奏するアミノ酸や糖類を複数配合することは当業者が適宜なしえたことである。

そして、本願明細書を見ても、それらを組み合わせる用いたことにより、文献1から当業者が予測しえない格別の効果が奏されるとも認められない。

さらに、気泡の形成を防止するために、文献3に記載の非イオン性界面活性剤を添加することにも格別の創意は要さない。

そして、本願明細書を見ても、非イオン性界面活性剤の添加により、安定性において格別優れた効果が奏されるとも認められない。